



ZEITSCHRIFT

für

PHYSIOLOGISCHE CHEMIE

unter Mitwirkung von

Prof. E. BAUMANN in Freiburg, Prof. GÄHTGENS in Giessen, Prof. O. HAMMARSTEN in Upsala, Prof. HÜFNER in Tübingen, Prof. HUPPERT in Prag, Prof. JAFFE in Königsberg, Prof. E. LUDWIG in Wien, Prof. E. SALKOWSKI in Berlin und Prof. E. SCHULZE in Zürich

herausgegeben von

F. HOPPE-SEYLER,

Professor der physiologischen Chemie an der Universität Strassburg.

Ueber das physiologische Verhalten des Sulfonals.

Von

Dr. William J. Smith.

SEPARAT-ABDRUCK

aus

Band XVII, Heft 1.
(Ausgegeben am 16. Juli 1892.)



STRASSBURG
VERLAG VON KARL J. TRÜBNER.
1892.

XVII. BAND, ERSTES HEFT.

Inhalt.

Für das nächste Heft sind eingegangen:

Kossler, A. Beiträge zur Methodik der quantitativen Salzsäurebestimmung im Mageninhalt.

Kossler, A. und **E. Penny.** Ueber die maassanalytische Bestimmung der Phenole im Harn. Mitgetheilt von Kossler.

Bödtker, E. Notiz zu der Harnstoffbestimmungsmethode von K. A. H. Mörner und J. Sjöqvist.

Duncan, C. und **F. Hoppe-Seyler.** Ueber die Diffusion von Sauerstoff und Stickstoff in Wasser.

Duncan, C. und **F. Hoppe-Seyler.** Beiträge zur Kenntniss der Respiration der Fische.

Embden, H. Beiträge zur Kenntniss der Alkaptonurie. I. Mittheilung. Ueber einen neuen Fall von Alkaptonurie.

Schulze, E. Ueber einige stickstoffhaltige Bestandtheile der Keimlinge von Vicia sativa.

Von der Zeitschrift für physiologische Chemie erscheint, ehe nicht eine Erweiterung sich als dringend nöthig erweist, jährlich ein Band zu 6 Heften, jedes zu ungefähr 5 Bogen und zwar möglichst pünktlich nach je 2 Monaten ein Heft. Die in dieser Zeitschrift zu publicirenden Arbeiten werden, wenn nicht der grosse Umfang derselben es unthunlich erscheinen lässt, streng in der Reihenfolge, in welcher sie der Redaction oder dem Verleger zugehen, aufgenommen, das Datum des Einlaufs wird bezeichnet und beim Schluss jedes Heftes die noch nicht zur Publication gelangten aber eingegangenen Arbeiten angegeben. Bereits in anderen Zeitschriften veröffentlichte Arbeiten sowie Referate über bereits publicirte Arbeiten werden nicht aufgenommen.

Das Honorar beträgt für den Druckbogen 25 Mk. Von jeder Arbeit werden dem Verfasser 25 Separat-Abdrücke gratis geliefert.



Ueber das physiologische Verhalten des Sulfonals.

Von

Dr. William J. Smith.

(Der Redaction zugegangen am 25. April 1892.)

Vor einigen Jahren habe ich gezeigt[1]), dass bei Eingabe von mässigen Dosen von Sulfonal die Ausscheidung des Stickstoffs im Harn nicht beeinflusst wird[2]). Auch die Ausscheidung der Schwefelsäure wird durch Darreichung von Sulfonal nicht verändert. Das Sulfonal selbst geht, wie Kast[3]) in seiner ersten Publication angibt, zum weitaus grössten Theile nicht unverändert in den Harn über, sondern wird in Form einer leicht löslichen organischen Schwefelverbindung ausgeschieden. Von Letzterer wurde bisher nur festgestellt, dass sie eine starke Säure ist, deren Salze, wie die Säure selbst, in Wasser und in Weingeist so leicht löslich sind, dass sie bis jetzt nicht rein erhalten werden konnten.

Die Frage, ob bei Hunden merkbare Mengen von Sulfonal in den Harn übergehen, habe ich früher durch Reindarstellung des im Harn enthaltenen Sulfonals zu beantworten versucht und bin auf diesem Wege zu einem durchaus negativen Resultate gelangt[4]). Bald nachher fand ich, dass nach Gaben von 3 gr. Sulfonal, wenn Letzteres völlig gelöst eingegeben wird, geringe Mengen von unverändertem Sulfonal in den Harn übergehen, und dass Spuren von Sulfonal auch schon nach kleineren Gaben des Mittels im Harn wiedererscheinen können. Diese Beobachtungen, welche meine früheren Angaben in einem Punkte berichtigen, sind schon von

[1]) Therapeut. Monatshefte, 1888, November.

[2]) s. Anmerkung am Schluss dieser Mittheilung.

[3]) Berl. klin. Wochenschr., 1888, No. 16.

[4]) L. c.

Baumann und Kast in ihrer Arbeit «über die Beziehungen zwischen chemischer Constitution und physiologischer Wirkung bei einigen Sulfonen» erwähnt worden[1]). Seitdem sind von anderer Seite Beobachtungen über die Ausscheidung von unverändertem Sulfonal im Harn von Menschen gemacht worden. So fand Jaffé bei einem von Neisser[2]) beschriebenen Vergiftungsfalle eines jungen Mannes, welcher ca. 100 gr. Sulfonal zum Zwecke des Selbstmordes eingenommen hatte, unverändertes Sulfonal in dem Harn. Trotz der enormen Menge des eingenommenen Sulfonals trat in diesem Falle völlige Genesung ein, welche wesentlich durch die zweckmässige Behandlung des Erkrankten, nämlich die Einführung grosser Wassermengen, welche aus dem Körper das resorbirte Sulfonal ausspülten, bedingt worden ist.

Neuerdings hat Jolles[3]) Bestimmungen des im Harn ausgeschiedenen Sulfonals bei solchen Personen ausgeführt, bei welchen in Folge von übermässigem Gebrauch von Sulfonal, oder von besonderen, noch nicht genauer bekannten, Complicationen der Sulfonalwirkung Vergiftungserscheinungen eingetreten waren. Jolles berechnete die Mengen des Sulfonals im Harn aus den Bestimmungen des Schwefelgehaltes im ätherischen Auszuge des Harns, und fand, dass der Harn unter den genannten Umständen in 100 cbcm. 0,003 bis 0,018 gr. Sulfonal enthielt.

Während die Erfahrungen von Jolles über den Uebergang unveränderten Sulfonals in den Harn nicht im Widerspruche mit den hier gemachten Beobachtungen sich befinden, stehen seine Angaben, dass beim Menschen nach Sulfonalgebrauch eine erhebliche Zunahme in der Ausscheidung der gebundenen sowohl als der präformirten Schwefelsäure erfolge, in directem Gegensatz zu dem von mir gemachten Beobachtungen, nach welchen selbst grosse Gaben von Sulfonal beim Hunde ohne jeden Einfluss auf die Ausscheidung der Schwefelsäure im Harn sind.

---

[1]) Diese Zeitschr., Bd. 14, S. 62 (1889).
[2]) Deutsche med. Wochenschr., 1891, No. 21.
[3]) Pharmac. Post, 1891, No. 52.

Tritt man der Frage näher, welche schwefelhaltige Producte bei der Spaltung des Sulfonals im Organismus gebildet werden können, so ergeben sich von vornherein eigentlich nur zwei Möglichkeiten. Die Spaltung des Sulfonals kann einmal in ähnlicher Art, wie sie bei manchen Substitutionsproducten des Sulfonals sehr leicht eintritt, durch die Stoffwechselprocesse bewirkt werden; in diesem Falle wäre das Umwandlungsproduct des Sulfonals, welches in den Harn übergeht, ohne Zweifel die Aethylsulfosäure. Die Spaltung des Chlorsulfonals und des Aethylsulfonsulfonals erfolgt, wie Stuffer[1]) und Antenrieth[2]) gezeigt haben, wenn diese Körper mit wässerigen Alkalien schwach erwärmt werden, in folgender Weise:

$$\frac{CH_2Cl}{CH_3} > C < \frac{SO_2C_2H_5}{SO_2C_2H_5} + 3\,KOH$$

Chlorsulfonal

$$= \frac{CH_2(OH)}{CH_3} > CO + 2\,KSO_2C_2H_5 + KCl + H_2O.$$

Acetol — äthylsulfins. Kali

$$\frac{CH_2(SO_2C_2H_5)}{CH_3} > C < \frac{SO_2C_2H_5}{SO_2C_2H_5} + 3\,KOH$$

Aethylsulfonsulfonal

$$= \frac{CH_2(OH)}{CH_3} > CO + 3\,KSO_2C_2H_5 + H_2O.$$

Acetol — äthylsulfins. Kali

Bei der Verseifung der Substitutionsproducte des Sulfonals wird also immer die Aethylsulfongruppe abgespalten, und zwar als Aethylsulfinsäure. Wenn eine solche Spaltung auch im Organismus eintritt, so ist jedenfalls ohne Weiteres gegeben, dass dabei die leicht oxydable Sulfinsäure in die Sulfosäure alsbald verwandelt wird.

Die zweite in Betracht zu ziehende Möglichkeit ist die, dass bei der Abspaltung der Aethylsulfongruppe zugleich eine Oxydation in der Aethylgruppe erfolge; das Product einer

---

[1]) D. Chem. Ges., Bd. 23, S. 3238.

[2]) Ebend., Bd. 24 S. 171.

solchen oxydativen Spaltung des Sulfonals würde die sehr beständige Sulfoessigsäure, $CH_2 < \frac{SO_2OH}{COOH}$, sein müssen.

Um die vorliegende Frage zur Entscheidung zu bringen, war es in erster Linie von Wichtigkeit, zu ermitteln, ob die Aethylsulfosäure und die Sulfoessigsäure selbst durch den Stoffwechsel verändert werden. Ueber das Verhalten der ersteren Säure liegt eine Beobachtung von Salkowski[1]) vor, welcher fand, dass die eingegebene Aethylsulfosäure im Harn zum grössten Theile wieder erscheint und die Schwefelsäure des Harns nur unbedeutend vermehrt.

Ein von mir ausgeführter Versuch ergab, dass nach Eingabe von 6 gr. äthylsulfosaurem Kalium bei einem 12,5 Kilo schweren Hunde überhaupt keine wahrnehmbare Vermehrung der Schwefelsäureausscheidung erfolgt. Der Hund erhielt täglich $^1/_2$ Kilo Hundezwieback und 1 Liter Wasser; am zweiten Tage der Beobachtung (7. Juni) bekam er mit dem Futter 6 gr. äthylsulfosaures Kalium.

Datum.	Harnmenge in 24 Stunden. cbcm.	Spec. Gew.	$BaSO_4$ aus 50 cbcm. Harn. gr.	Schwefelausscheidung in 24 Stunden in Form von Schwefelsäure[2]). gr.	Mittel:
6. Juni	414	1,029	0,1696	0,1928	0,188
7. »	404,5	1,025	0,1626	0,1808	
8. »	268	1,032	0,1911	0,1408	0,176
9. »	584	1,025	0,1579	0,2536	
10. »	375	1,025	0,1786	0,1340	

Da das Kalium- und das Natriumsalz der Aethylsulfosäure in Weingeist von 60—70 % sich leicht lösen, während beide Salze in kaltem absolutem Alkohol fast unlöslich sind, wurde versucht, aus dem weingeistigen Auszuge des eingedampften Harns das äthylsulfosaure Salz durch Behandlung mit absolutem Alkohol wieder abzuscheiden. Es gelang indessen nicht, Krystalle des Salzes aus dem Harn wiederzugewinnen;

[1]) Virchow's Arch., Bd. 66, S. 315 ff.
[2]) Sulfatschwefelsäure plus Aetherschwefelsäure.

die Krystallisation des Salzes wird offenbar durch die gleichzeitig vorhandenen Extractivstoffe völlig verhindert. Bei allen diesen Versuchen wurden gelb gefärbte syrupöse Substanzen erhalten, welche zwar reich an der schwefelhaltigen Verbindung waren, aber nicht so weit gereinigt werden konnten, dass sie krystallisirten.

Auch als 300 cbcm. Harn vom Menschen, welchem 6 gr. äthylsulfosaures Kalium zugesetzt waren, in gleicher Weise verarbeitet wurden, konnte das äthylsulfosaure Salz nicht wieder in reinem Zustande abgeschieden werden.

In dieser Hinsicht führten zu einem anderen Ergebnisse die mit der Sulfoessigsäure, $CH_2 < \frac{SO_2OH}{COOH}$, ausgeführten Versuche. Diese Säure wurde nach dem Verfahren von Franchimont[1]) durch Erhitzen von Essigsäureanhydrid mit conc. Schwefelsäure auf 130° dargestellt. Aus dem in Wasser schwer löslichen Bariumsalz der Säure wurde das leicht lösliche Natriumsalz gebildet. Ein, wie oben angegeben, gleichmässig gefütterter kleiner Hund erhielt am 2. Juli 6 gr. des reinen Natriumsalzes mit dem Futter. Folgende Zusammenstellung der Schwefelsäureausscheidung im Harn vor und nach der Eingabe der Substanz zeigt, dass die Sulfoessigsäure im Organismus ebenso wenig gespalten wird, als die Aethylsulfosäure.

Datum.	Harnmenge in 24 Stunden. cbcm.	Spec. Gew.	$BaSO_4$ aus 50 cbcm. Harn. gr.	Schwefelausscheidung in 24 Stunden in Form von Schwefelsäure[1]). gr.	Mittel:
30. Juni	317	1,005	0,0645	0,0562	
1. Juli	192	1,025	0,2045	0,1079	0,0819
2. »	110	—	0,2698	0,0816	
3. »	217	1,017	0,1113	0,0664	
4. »	80	1,025	0,2278	0,0501	0,0694
5. »	199	1,030	0,2680	0,0916	

[1]) Compt. rend., Bd. 92, S. 1054.

Die Sulfoessigsäure bewirkte also keine Vermehrung der Schwefelsäureausscheidung. Um mich zu überzeugen, dass das eingegebene Salz wirklich resorbirt worden ist, habe ich die Gesammtschwefelausscheidung in dem Harn vom 2. und 3. Juli ermittelt, welche an dem Tage nach Eingabe des Salzes mehr als verdoppelt war:

Datum.	Harnmenge in 24 Stunden. cbcm.	Gesammtschwefelausscheidung in 24 Stunden	
		gr.	in Form von Schwefelsäure. gr.
2. Juli	110	0,1564	0,0816
(Nach Eingabe von 6 gr. sulfoessigs. Natron) 3. Juli	217	0,3361	0,0664

Dieser Beweis wurde noch sicherer geführt durch die Isolirung der Sulfoessigsäure in Form ihres Bariumsalzes aus dem Harn. Zu diesem Zwecke erhielt der Hund von Neuem 6 gr. sulfoessigsaures Natrium. Der an den drei folgenden Tagen entleerte Harn wurde auf $^1/_4$ seines Volums eingedampft, mit Alkohol gemischt und filtrirt. Dem weingeistigen Filtrat wurden ca. 10 cbcm. Chlorbariumlösung hinzugesetzt. Nach 4tägigem Stehen in der Kälte wurde der gebildete krystallinische Niederschlag abfiltrirt und aus heissem Wasser umkrystallisirt. Es wurden so 0,2063 gr. von dem in kaltem Wasser schwer löslichen sulfoessigsauren Barium, $CH_2 < {SO_2O \atop CO\,O} Ba + H_2O$, gewonnen.

0,1756 gr. des Salzes verloren bei 185° 0,0109 gr. = 6,21 % Wasser, und lieferten 0,140 gr. Bariumsulfat = 46,29 % Ba.

	Gefunden:	Berechnet für $CH_2 < {SO_3 \atop CO_2} > Ba + H_2O$:
Wasser	6,21 %	6,14 %,
Barium	46,29 %	46,75 %.

[1]) Sulfat- plus Aether-Schwefelsäure.

Die Wiedergewinnung der Sulfoessigsäure aus dem Harn ist somit — wenn auch mit Verlust an Substanz — nicht mit Schwierigkeiten verknüpft. Daraus geht aber auch hervor, dass die Sulfoessigsäure, wenn sie in den Harn als das Umwandlungsproduct des Sulfonals übergehen würde, dem Nachweise sich nicht wohl entziehen könnte.

Indessen ergab die Verarbeitung grösserer Mengen von Sulfonalharn nach dem oben geschilderten Verfahren keine Spur von Krystallen eines schwer löslichen Bariumsalzes. Jedenfalls kann die Sulfoessigsäure nicht das Hauptumwandlungsproduct des Sulfonals im Organismus sein.

Meine Versuche sprechen vielmehr dafür — wenn auch nur auf indirectem Wege —, dass bei der Spaltung des Sulfonals im Organismus Aethylsulfosäure entsteht, welche im Harn ausgeschieden wird.

Anmerkung. Martin Hahn (Virchow's Arch., Bd. 125, S. 182) glaubt, dass die von mir ausgeführten Versuchsreihen nicht beweiskräftig seien, weil an den einzelnen Tagen der einen Reihe erhebliche Schwankungen in der Stickstoffausscheidung auftreten. Diese Differenzen wurden dadurch bedingt, dass das Versuchsthier, welches den Harn von 24 Stunden nicht gleichmässig absonderte, nicht kathetrisirt wurde. Diese Differenzen haben sich aber in den auf je 8 Tage sich erstreckenden Beobachtungsreihen beinahe vollständig ausgeglichen. Aus seinen eigenen Versuchen, welche im Wesentlichen meine Resultate bestätigen, glaubte Hahn keinen bestimmten Schluss ziehen zu können. Ich schliesse auch aus diesem Umstande, dass meine Versuche nicht zu einem unrichtigen Ergebnisse geführt haben.

Laboratorium des Prof. Baumann, Freiburg i. B.

Druckerei der «Str. N. N.», vorm. H. L. Kayser.



